



REC'D 01 SEP 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen: 103 32 680.4

Anmeldetag: 18. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in
PMMA-Knochenzementen

IPC: A 61 L, C 09 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in
PMMA-Knochenzementen**

Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in PMMA-Knochenzementen

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in Polymethylmethacrylat-Knochenzementen (PMMA-Zement) mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkombination.

10 Herkömmliche arzneimittelhaltige Knochenzemente bestehen aus einem PMMA- bzw. PMMA-Copolymer-Pulver, in welchem u.a. das pulverförmige Arzneimittel verteilt ist. Nach dem Zumischen einer Monomerflüssigkeit (mit einem Aktivator) kommt es zur Polymerisation. Der ausgehärtete Knochenzement ist danach eine Polymermasse, aus der das in der Oberflächenschicht befindliche Arzneimittel freigesetzt wird.

15 Zur Verhinderung septischer Entzündungsreaktionen nach mikrobieller Besiedelung des Zementes und/oder des angrenzenden Gewebes werden im herkömmlichen Knochenzement Antibiotika als Arzneimittel verwendet. Der weit verbreitete Einsatz von Antibiotika in Knochenzementen führt jedoch in zunehmendem Maße zur Ausbildung antibiotikaresistenter Bakterienstämme, wodurch Wundinfektionen u.U. nicht mehr vollständig verhindert werden können. Auch der Einsatz neuerer Antibiotika stellt keine dauerhafte Lösung dar, da sich in absehbarer Zeit gegen das neue Arzneimittel resistente Bakterienstämme bilden werden.

25 Die EP 701 824 (Merck Patent GmbH) beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, die u.a. auch Antibiotika oder Antiseptika enthalten können.

30 Die WO 98/07456 (Merck Patent GmbH) betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen, sowie daraus

hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots, die u.a. auch Antibiotika oder Antiseptika enthalten können.

- 5 Die EP 202 445 (Merck Patent GmbH) betrifft ein im Körper implantierbares Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung von Cytostatika, dass neben einem Cytostatikum noch ein Antibiotikum und/oder Antiseptikum enthalten kann.

- 10 Die EP 234 004 (Merck Patent GmbH) beschreibt ein implantierbares Pharmakadepot, welches Antibiotika und Antiseptika zur Steigerung oder Ergänzung der Wirkung des Chemotherapeutikums enthält.

- 15 Aufgabe der Erfindung ist es, das Antibiotikum in herkömmlichen Knochenzementen durch ein neues Arzneimittel zu ersetzen, ohne dass die antibakterielle Wirkung an der Oberfläche des Zementes negativ beeinträchtigt wird. Dabei soll das neue Arzneimittel aufgrund seines anderen Wirkmechanismus dauerhaft die Bildung resistenter Bakterien verhindern. Das neue Arzneimittel soll in Art und Konzentration so gewählt werden, dass die antibakterielle Wirkung gewährleistet ist, die Wundheilung aber nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

- 20 Gelöst wird die Aufgabe durch die Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in einem PMMA-Knochenzement mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkombination. Vorzugsweise enthält der PMMA-Knochenzement kein Antibiotikum.

- 25 Als Antiseptika kommen Verbindungen aus den folgenden Gruppen in Betracht:
- 30 - Quaternäre Ammoniumverbindungen wie Hexadecyldimethylethyl-

- ammoniummethosulfat oder Didecyldimethylammoniumchlorid,
- Aminoxyde wie N-Alkyl(C10 – C18)-N,N-dimethyl-N-oxid oder N-Alkyl(C10-C18)- N,N-diethyl-N-oxid,
 - Pyridinderivate wie Octenidindihydrochlorid,
 - 5 - Guanidine wie Polyhexamethylenbiguanidhydrochlorid, und/oder
 - 10-Undecylensäureamide wie 10-Undecylensäure-N-ethanolamid.

Vorzugsweise wird Polyhexamethylenbiguanid in einer Menge von maximal 1 Masse-% bezogen auf die Gesamtmasse des Zementes zugesetzt. Noch bevorzugter ist eine Menge von maximal 0.5 Masse-%, wobei noch viel bevorzugter eine Menge von 0.025 bis 0.5 Masse-% ist. Am bevorzugtesten ist eine Menge von maximal 0.155 Masse-% Polyhexamethylenbiguanid. Es kann erfindungsgemäß auch mehr als ein antiseptischer Wirkstoff zugesetzt werden.

Ergebnisse der Vergleichsversuche:

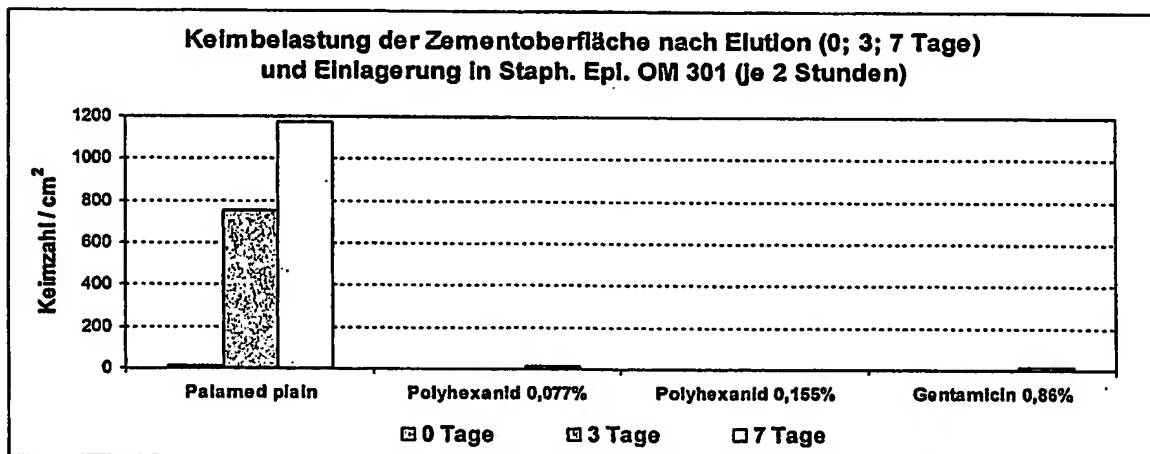


Abb. 1 a

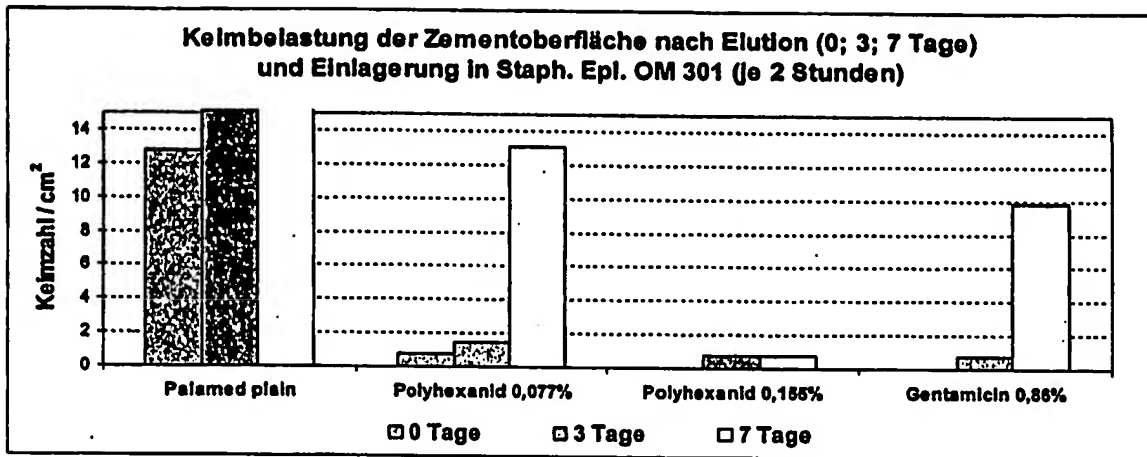


Abb. 1 b

Wie aus den Abbildungen 1 a bzw. 1 b zu erkennen ist, hat eine Beimischung von nur 0.155 Masse-% Polyhexamethylenbiguanid zu einem PMMA-Knochenzement (PALAMED® plain) die gleiche (oder eine höhere) biologische Wirksamkeit bei der Verhinderung der Besiedlung der Zementoberfläche mit Keimen wie die zum Vergleich herangezogene Beimischung von 0.86 Masse-% Gentamicin (Antibiotikum).

Die Herstellung des erfindungsmäßigen Knochenzementes wird anhand zweier Beispiele genauer beschrieben.

Beispiel 1:

In 18,8 g Palamed-Flüssigkeit (bestehend aus Methylmethacrylat, N,N-Dimethyl-p-toluidin und Farbstoff) wurden 97,3 mg Polyhexamethylenbiguanid-hydrochlorid eingemischt. Die homogene Lösung wurde mit 44 g Palamed-Pulver (plain; ohne Gentamicin) in einem Vakuum-Mixsystem nach Angaben des Herstellers vermischt. Die Mischung wurde in Formen gegeben und ausgehärtet.

Beispiel 2:

5,3 g Zirkoniumdioxid wurden mit einer Lösung aus 97,3 mg Polyhexamethylenbiguanid-hydrochlorid in 400 mg Wasser vermengt. Das Wasser wurde durch Gefriertrocknung entfernt. Anschließend wurde das Antiseptikum-haltige Zirkoniumdioxid mit 38,3 g Poly(methylmethacrylat-co-methylacrylat) und 0,44 g Dibenzoylperoxid vermischt. Das entstandene Pulver wurde zu einer Lösung von 0,4 g *N,N*-Dimethyl-p-toluidin in 18,4 g Methylmethacrylat gegeben und beides intensiv vermischt. Die Mischung wurde in Formen gegeben und ausgehärtet.

5

10

15

20

25

30

Patentansprüche

- 5
1. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen in PMMA-Knochenzementen mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkonzentration.
 - 10 2. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen nach Anspruch 1 in PMMA-Zementen, die kein Antibiotikum enthalten.
 - 15 3. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2 ausgewählt aus folgenden Gruppen von Wirkstoffklassen:
 - Quaternäre Ammoniumverbindungen wie Hexadecyldimethylethylammoniummethosulfat oder Didecyldimethylammoniumchlorid
 - Aminoxide wie N-Alkyl(C10-C18)-N,N-dimethyl-N-oxid, N-Alkyl(C10-C18)-N,N-diethyl-N-oxid
 - Pyridinderivate wie Octenidindihydrochlorid
 - Guanidine wie Polyhexamethylenbiguanid und deren Salze oder
 - 10-Undecylensäureamide wie 10-Undecylensäure-N-ethanolamid.
 - 20 4. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 die den Wundheilungsprozess nicht nachhaltig stören und den Aushärtprozess des Knochenzementes nicht wesentlich beeinträchtigen.
 - 25 5. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in einer Menge von maximal 1 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes.
 - 30

- 5 6. Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen nach einen der Ansprüche 1 bis 4, wobei als Antiseptikum Polyhexamethylenbiguanid in einer Menge von maximal 0,5 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes eingesetzt wird.
- 10 7. Verwendung des antiseptischen Wirkstoffs Polyhexamethylenbiguanid nach Anspruch 6 in einer Menge von 0,025 bis 0,5 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes.
- 15 8. Verwendung des antiseptischen Wirkstoffes Polyhexamethylenbiguanid nach Anspruch 6 in einer Menge von maximal 0.155 Masse-% bezogen auf die Gesamtmenge des Zementes.
- 20 9. Medizinische Implantate, hergestellt aus Knochenzementen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
- 25
- 30

Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von antiseptischen Wirkstoffen, vorzugsweise Polyhexamethylenbiguanid, in PMMA-Knochenzementen, die vorzugsweise keine Antibiotika enthalten, mit einer zur Verhinderung der mikrobiellen Besiedlung der Zementoberfläche ausreichenden Wirkstoffkonzentration, die den Wundheilungsprozess nicht nachhaltig stören.

10

15

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ ~~IMAGE~~ CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING

☒ ~~BLURRED~~ OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.